

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representation of  
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



DEUTSCHES  
PATENTAMT

- ②① Aktenzeichen: P 32 27 055.0  
②② Anmeldetag: 20. 7. 82  
②③ Offenlegungstag: 26. 1. 84

BMS-0015

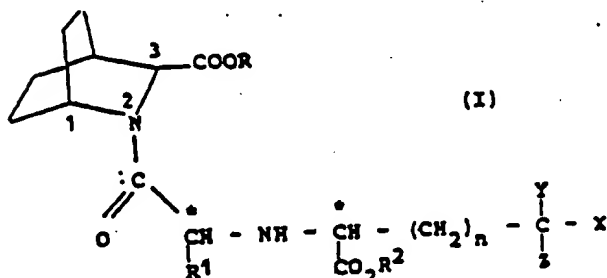
DE 3227055 A1

⑦① Anmelder:  
Hoechst AG, 6230 Frankfurt, DE

⑦② Erfinder:  
Henning, Rainer, Dr., 6000 Frankfurt, DE; Urbach,  
Hansjörg, Dr., 6243 Kronberg, DE; Becker, Reinhard,  
Dr., 6200 Wiesbaden, DE

⑤④ Neue Derivate der 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltend Mittel und deren Verwendung sowie 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure als Zwischenstufe und Verfahren zu deren Herstellung

Die Erfindung betrifft neue Derivate der 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure der Formel I



Alkylamino, Dialkyl-amino und/oder Methylendioxy mono-, di- oder trisubstituiert sein kann oder 3-Indolyl bedeuten, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel und deren Verwendung sowie 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäuren als Zwischenstufe und Verfahren zu deren Herstellung.

(32 27 055)

In der n 0 oder 1, R Wasserstoff, Alkyl oder Arylalkyl, R<sup>1</sup> Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Amino, Acylamino oder Benzoylamino substituiertes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkylalkyl, Aryl oder teilhydriertes Aryl, das jeweils durch Alkyl, Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann, Arylalkyl oder Arylalkyl, die beide wie vorstehend definiert, im Arylrest substituiert sein können, ein S- oder O- und/oder N-Heterocyclus-Rest oder eine Seitenkette einer Aminosäure, R<sup>2</sup> Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl oder Arylalkyl, Y Wasserstoff oder Hydroxy, Z Wasserstoff oder Y und Z zusammen Sauerstoff und X Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, das durch Alkyl, Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino,

DE 3227055 A1



-2-

- $R^2$  = Wasserstoff, ( $C_1$  bis  $C_6$ )-Alkyl, ( $C_2$  bis  $C_6$ )-Alk nyl oder Aryl-( $C_1$  bis  $C_4$ )-alkyl,  
Y = Wasserstoff oder Hydroxy,  
Z = Wasserstoff oder  
5 Y und Z = zusammen Sauerstoff und  
X = ( $C_1$  bis  $C_6$ )-Alkyl, ( $C_2$  bis  $C_6$ )-Alkenyl, ( $C_5$  bis  $C_9$ )- Cycloalkyl, Aryl, das durch ( $C_1$  bis  $C_4$ )-Alkyl, ( $C_1$  bis  $C_4$ )-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, ( $C_1$  bis  $C_4$ )-Alkylamino, Di-( $C_1$  bis  $C_4$ )alkyl-amino oder Methylendioxy mono-, di-  
10 oder trisubstituiert sein kann, wobei olefinischen C-C-Doppelbindungen benachbartes Hydroxy, Amino und Alkylamino ausgenommen ist, oder 3-Indolyl  
15 bedeuten,

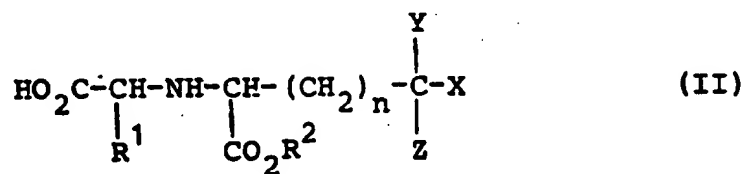
sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das C-Atom in Position 3 des bicyclischen Ringsystems sowie die mit einem Stern markierten C-Atome der Seitenkette jeweils S-Konfiguration aufweisen.
- 25 3. Verbindungen der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß  
n = 1  
R = Wasserstoff oder ( $C_1$  bis  $C_4$ )-Alkyl,  
R<sup>1</sup> = Wasserstoff, ( $C_1$  bis  $C_3$ )-Alkyl, ( $C_2$  oder  $C_3$ )-Alkenyl, Benzyl, Phenethyl, 4-Amino-butyl oder  
30 Benzoylmethyl  
R<sup>2</sup> = Wasserstoff, ( $C_1$  bis  $C_4$ )-Alkyl oder Benzyl,  
X = Cyclohexyl oder Phenyl, das durch ( $C_1$  oder  $C_2$ )-Alkyl, ( $C_1$  oder  $C_2$ )-Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Amino, ( $C_1$  bis  $C_4$ )-Alkylamino, Di-( $C_1$  bis  $C_4$ )alkyl-amino, Nitro  
35 oder Methylendioxy mono- oder disubstituiert

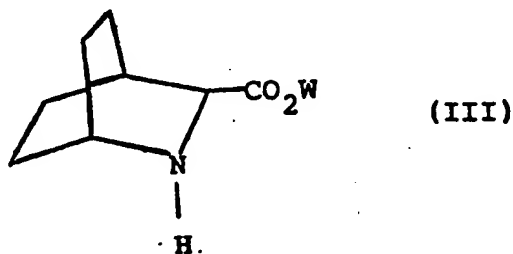
oder, im Falle von Methoxy, trisubstituiert sein kann, bedeuten.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet,

a) daß man eine Verbindung der Formel II,



worin  $n$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{X}$ ,  $\text{Y}$  und  $\text{Z}$  die Bedeutung wie in Formel I haben mit einer Verbindung der Formel III,

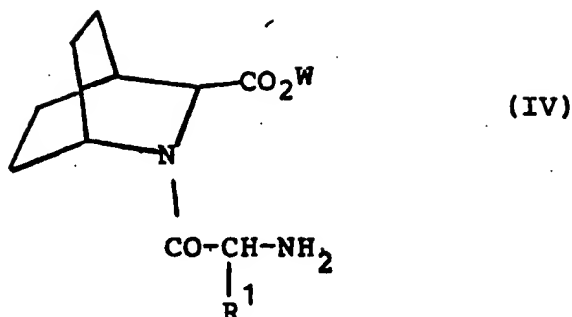


in welcher

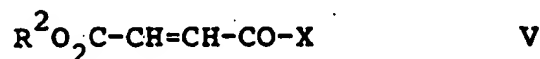
$\text{W}$  = Wasserstoff oder einen sauer oder hydrogenolytisch abspaltbaren Rest bedeutet, umgesetzt und anschließend gegebenenfalls  $\text{W}$  und/oder  $\text{R}^2$  unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet, oder

- b) daß man zur Herstellung der Verbindungen der Formel I; in der  $\text{Y}$  und  $\text{Z}$  zusammen Sauerstoff bedeuten,

b<sub>1</sub>) eine Verbindung der Formel IV

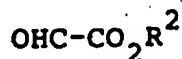


in welcher  $R^1$  die Bedeutung wie in Formel I und W die Bedeutung wie in Formel III besitzen, mit einer Verbindung der Formel V,

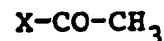


worin  $R^2$  und X die Bedeutungen wie in Formel I haben, umgesetzt und anschließend gegebenenfalls W und/oder  $R^2$  unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet, oder

- $b_2$ ) eine Verbindung der unter  $b_1$ ) genannten Formel IV mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI, worin  $R^2$  die Bedeutung wie in Formel I hat, und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII,



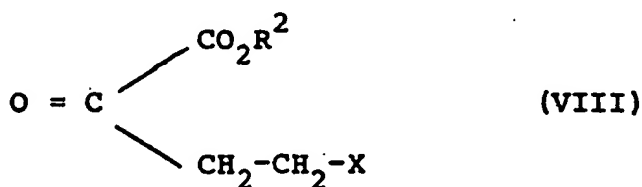
(VI)



(VII)

worin X die Bedeutung wie in Formel I hat, umgesetzt und anschließend gegebenenfalls W und/oder  $R^2$  unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet, oder

- c) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der Y und Z jeweils Wasserstoff bedeuten, eine Verbindung der unter b<sub>1</sub>) genannten Formel IV mit einer Verbindung der Formel VIII,



worin R<sup>2</sup> und X die Bedeutungen wie in Formel I besitzen, umgesetzt, die erhaltenen Schiff-Basen reduziert und anschließend gegebenenfalls W und/oder R<sup>2</sup> unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet oder

15

- d) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der Y = Hydroxy und Z = Wasserstoff bedeuten, eine Verbindung der Formel I, in der Y und Z zusammen Sauerstoff bedeuten, mit einem komplexen Boranat oder Boran-Amin-Komplex reduziert.
- 20

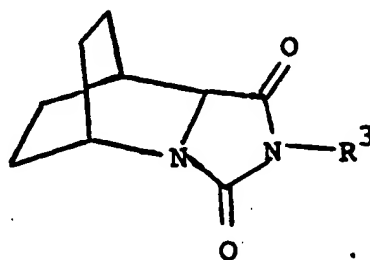
und die nach a) bis d) erhaltenen Verbindungen der Formel I, in welcher R für Wasserstoff steht, gegebenenfalls in Ester der Formel I, worin R (C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>7</sub> bis C<sub>9</sub>)-Aralkyl bedeutet, überführt.

25

- 30
5. Verwendung einer Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 3 als Heilmittel.

6. Verbindung gemäß der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung als Heilmittel.
- 35

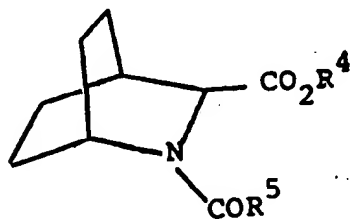
7. Mittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 3.
8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel III, gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man
- a) Verbindungen der Formel IX,



(IX)

in welcher R<sup>3</sup> einen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, Phenyl, 4-Methoxyphenyl- oder 4-Chlorphenylrest darstellt, mit einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid, in Wasser oder Gemischen davon mit einem organischen Lösungsmittel verseift, und die erhaltene Aminosäure (III/W=Wasserstoff) gegebenenfalls nach üblichen Methoden der Aminosäurechemie verester oder

- b) eine Verbindung der Formel X



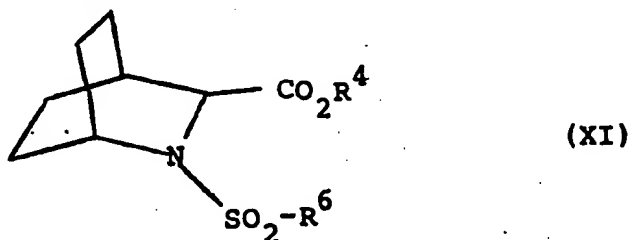
(X)



-7-

in welcher  $R^4$  einen  $(C_1 \text{ bis } C_6)$ - oder Aryl- $(C_1-C_3)$ -alkyl-, und  $R^5$  einen Phenyl-, Methyl-,  $(C_1 \text{ bis } C_4)$ -Alkoxy- oder Aryl- $(C_1 \text{ bis } C_3)$ -alkoxy-Rest bedeuten unter den Bedingungen der Variante a) mit einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid umgesetzt und die erhaltene Aminosäure (III, W = Wasserstoff) gegebenenfalls verestert, oder

c) eine Verbindung der Formel XI



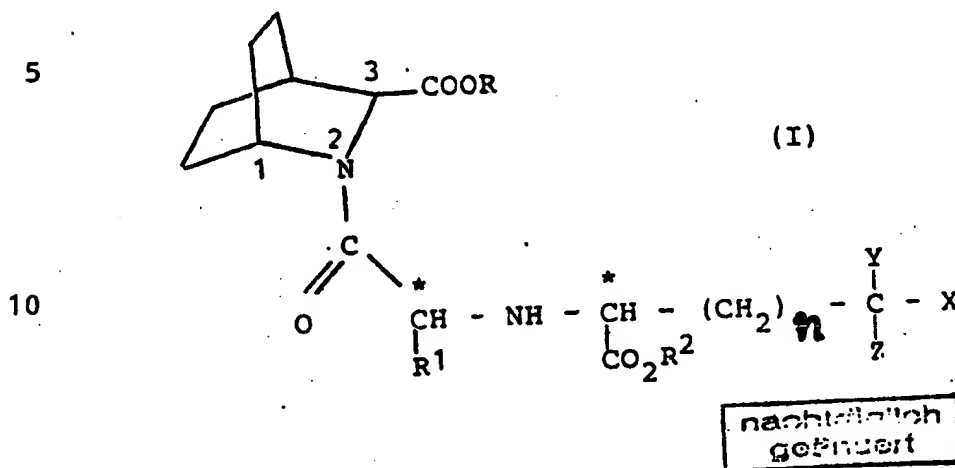
in welcher  $R^4$  die gleiche Bedeutung wie in Formel X besitzt und  $R^6$  einen Phenyl-, 4-Methylphenyl- oder 4-Chlorphenylrest darstellt, zunächst mit einem Alkali- oder Erdalkalimetall, in flüssigem Ammoniak bei  $-60^\circ$  bis  $-10^\circ\text{C}$ , und anschließend mit einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid bei  $20^\circ$  bis  $120^\circ\text{C}$ , insbesondere  $60$  bis  $100^\circ\text{C}$ , umgesetzt und gegebenenfalls verestert, oder die Reihenfolge der beschriebenen Reaktionsschritte umkehrt.

9. Verwendung einer Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, in Kombination mit einem Diuretikum als Heilmittel.

10. Mittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 7 in Kombination mit einem Diuretikum.

Neue Derivate der 2-Aza-bicyclo/2.2.2-octan-3-carbonsäure,  
Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel  
und deren Verwendung sowie 2-Aza-bicyclo/2.2.2-octan-  
3-carbonsäure als Zwischenstufe und Verfahren zu deren  
Herstellung

Die Erfindung betrifft neue Derivate der 2-Aza-bicyclo  
 /2.2.2/-octan-3-carbonsäure der Formel I



in der

15  $n = 0$  oder 1,

$R =$  Wasserstoff,  $(C_1$  bis  $C_6)$ -Alkyl oder Aralkyl  
 mit 7 bis 9 C-Atomen,

$R^1 =$  Wasserstoff oder  $(C_1$  bis  $C_6)$ -Alkyl, das gegebenen-  
 falls durch Amino,  $(C_1$  bis  $C_4)$ -Acylamino oder  
 20 Benzoylamino substituiert sein kann,  $(C_2$  bis  $C_6)$ -  
 Alkenyl,  $(C_5$  bis  $C_9)$ -Cycloalkyl,  $(C_5$  bis  $C_9)$ -  
 Cycloalkenyl,  $(C_5$  bis  $C_7)$ -Cycloalkyl- $(C_1$  bis  $C_4)$ -  
 alkyl, Aryl oder teilhydriertes Aryl, das jeweils  
 durch  $(C_1$  bis  $C_4)$ -Alkyl,  $(C_1$  oder  $C_2)$ -Alkoxy oder  
 25 Halogen substituiert sein kann, Aryl- $(C_1$  bis  $C_4)$ -  
 alkyl oder Aroyl- $C_1$ -alkyl die beide wie vorstehend  
 definiert, im Arylrest substituiert sein können,  
 ein mono- bzw. bicyclischer Heterocyclen-Rest mit  
 5 bis 7 bzw. 8 bis 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2  
 30 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder

wovon 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen,  
oder eine Seitenkette einer natürlich vorkommenden  
Aminosäure,

- 5  $R^2$  = Wasserstoff,  $(C_1 \text{ bis } C_6)$ -Alkyl,  $(C_2 \text{ bis } C_6)$ -Alkenyl  
oder Aryl- $(C_1 \text{ bis } C_4)$ -alkyl,  
Y = Wasserstoff oder Hydroxy,  
Z = Wasserstoff oder  
Y und Z = zusammen Sauerstoff und  
10 X =  $(C_1 \text{ bis } C_6)$ -Alkyl,  $(C_2 \text{ bis } C_6)$ -Alkenyl,  $(C_5 \text{ bis } C_9)$ -  
Cycloalkyl, Aryl, das durch  $(C_1 \text{ bis } C_4)$ -Alkyl,  
 $(C_1 \text{ bis } C_4)$ -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino,  
 $(C_1 \text{ bis } C_4)$ -Alkylamino, Di- $(C_1 \text{ bis } C_4)$ alkyl-amino  
oder Methylendioxy mono-, di- oder trisubstituiert  
sein kann, wobei olefinischen C-C-Doppelbindungen  
15 benachbartes Hydroxy, Amino und Monoalkylamino ausge-  
nommen ist, oder 3-Indolyl bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

- 20 Als Salze kommen insbesondere Alkali- und Erdalkalisalze,  
Salze mit physiologisch verträglichen Aminen und Salze  
mit anorganischen oder organischen Säuren wie z.B. HCl,  
HBr,  $H_2SO_4$ , Maleinsäure, Fumarsäure in Frage.  
25 Unter Aryl ist hier wie im folgenden gegebenenfalls  
substituiertes Phenyl oder Naphthyl zu verstehen. Alkyl  
kann geradkettig oder verzweigt sein.

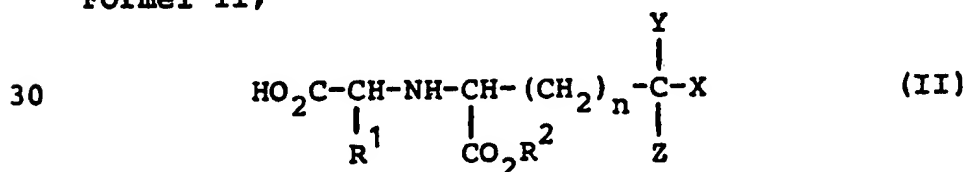
- Verbindungen der Formel I besitzen chirale C-Atome in  
30 der Position C-3, sowie in den mit einem Stern markierten  
C-Atomen der Seitenketten. Sowohl die R- als auch die  
S-Konfigurationen an allen Zentren sind Gegenstand der  
Erfindung. Die Verbindungen der Formel I können daher als  
optische Isomere, als Diastereomere, als Racemate oder als  
35 Gemische derselben vorliegen. Bevorzugt sind jedoch die  
Verbindung n der Formel I, in denen das C-Atom 3 im

bicyclischen Ringsystem, sowie die mit einem Stern (\*) markierten C-Atome der Seitenkette S-Konfiguration aufweisen.

- 5 Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen
- $n = 1$ ,
- $R$  = Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
- $R^1$  = Wasserstoff,  $(C_1$  bis  $C_3)$ -Alkyl,  $(C_2$  oder  $C_3)$ -Alkenyl,
- 10 Benzyl, Phenethyl, 4-Amino-butyl oder Benzoylmethyl,
- $R^2$  = Wasserstoff,  $(C_1$  bis  $C_4)$ -Alkyl oder Benzyl und
- $X$  = Cyclohexyl oder Phenyl, das durch  $(C_1$  oder  $C_2)$ -Alkyl,  $(C_1$  oder  $C_2)$ -Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Amino,
- $(C_1$  bis  $C_4)$ -Alkylamino, Di- $(C_1$  bis  $C_4)$ alkyl-amino,
- 15 Nitro oder Methylendioxy, mono- oder disubstituiert oder im Falle von Methoxy trisubstituiert sein kann, bedeuten,

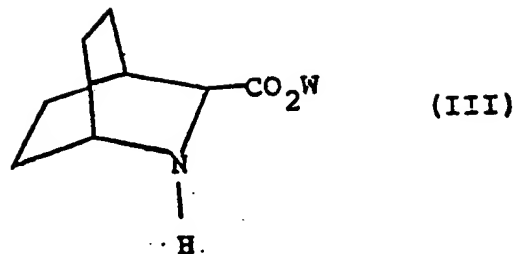
- insbesondere solche Verbindungen der Formel I, in denen
- 20  $n=1$ ,  $R$ =Wasserstoff,  $R^1$ = Methyl,  $R^2$ =Wasserstoff oder Ethyl bedeuten und die chiralen C-Atome, die mit einem Stern (\*) gekennzeichnet sind, und C-Atom 3 die S-Konfiguration besitzen.

- 25 Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I. Eine Verfahrensvariante ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II,



worin  $n, R^1, R^2, X, Y$  und  $Z$  die Bedeutungen wie in Formel I haben, mit einer Verbindung der Formel III,

- 4 -  
- 11 -

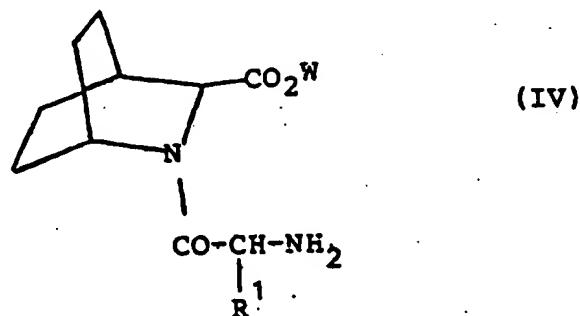


in welcher

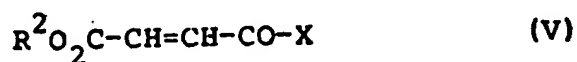
W = Wasserstoff oder einen sauer oder hydrogenolytisch  
abspaltbaren Rest, insbesondere einen tert.-Butyl-  
Rest oder einen Benzylrest bedeutet,

nach bekannten Amidbildungsmethoden der Peptidchemie  
umsetzt und gegebenenfalls anschließend durch Säurebe-  
handlung oder Hydrierung den Rest W und gegebenenfalls  
durch zusätzliche Säure- oder Basenbehandlung auch den  
Rest  $R^2$  abspaltet, wobei jeweils die freien Carbonsäuren  
erhalten werden.

Weitere Syntheseverfahren zur Herstellung der Verbindungen  
der Formel I, in der Y und Z zusammen Sauerstoff bedeuten,  
bestehen darin, daß man eine Verbindung der Formel IV



in welcher  $R^1$  die Bedeutung wie in Formel I und W die  
Bedeutung wie in Formel III besitzen, mit einer Verbindung  
der Formel V

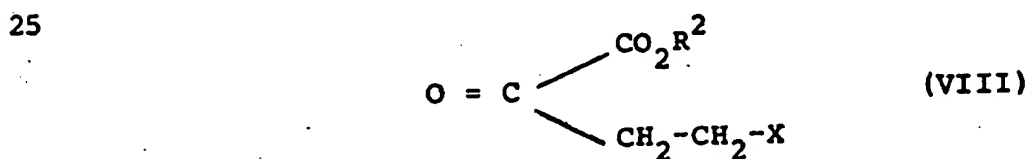


- worin  $R^2$  und X die Bedeutungen wie in Formel I besitzen, in bekannter Weise in einer Michael-Reaktion (Organikum, 6. Auflage, S. 492, 1967) umgesetzt und gegebenenfalls den Rest W und/oder den Rest  $R^2$ , wie oben beschrieben, abspaltet oder daß man eine Verbindung der obengenannten Formel IV mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI, worin  $R^2$  die Bedeutung wie in Formel I hat, und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



- worin X die Bedeutung wie in Formel I hat, in bekannter Weise in einer Mannich-Reaktion (Bull. Soc. Chim. France 1973, S. 625) umgesetzt und anschließend gegebenenfalls den Rest W und/oder den Rest  $R_2$  wie oben beschrieben unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet.

- Ferner können Verbindungen der Formel I mit Y und Z jeweils = Wasserstoff auch in der Weise hergestellt werden, daß man eine Verbindung der oben genannten Formel IV gemäß der in J. Amer. Chem. Soc. 93, 2897 (1971) beschriebenen Verfahrensweise mit einer Verbindung der Formel VIII



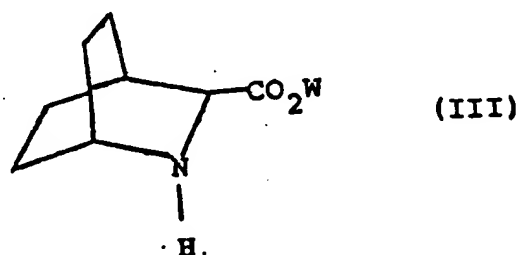
- worin  $R^2$  und X die Bedeutungen wie in Formel I besitzen, umgesetzt, die erhaltenen Schiff-Basen reduziert und anschließend gegebenenfalls den Rest W und/oder den Rest  $R^2$ , wie oben beschrieben, unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet. Die Reduktion der Schiff-Basen kann elektrolytisch oder mit Reduktionsmittel wie b i- spielsweise Natriumborhydrid oder Natriumcyanborhydrid erfolgen.

- 6 -  
- 13 -

Verbindung n der Formel I mit Y = Hydroxy und Z = Wasserstoff können beispielsweise auch durch Reduktion einer gemäß obigen Verfahrensweisen erhaltenen Verbindung I mit Y und Z = zusammen Sauerstoff erhalten werden. Diese  
5 Reduktion kann mit einem Reduktionsmittel wie Natriumborhydrid und anderen komplexen Boranaten oder beispielsweise Boran-Amin-Komplexen, erfolgen.

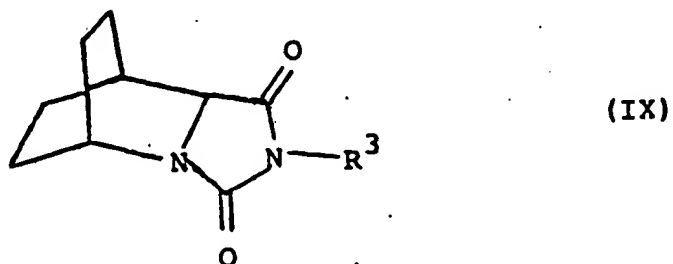
Verbindungen der Formel I, in welcher R für Wasserstoff  
10 steht, können gegebenenfalls nach an sich bekannten Methoden in ihre Ester der Formel I, worin R (C<sub>1</sub> bis C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>7</sub> bis C<sub>9</sub>)-Aralkyl bedeutet, überführt werden.

Die Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel III,  
15



worin W = Wasserstoff oder einen sauer oder hydrogenolytisch  
25 abspaltbaren Rest wie tert.-Butyl oder Benzyl bedeutet. Diese Verbindungen dienen gemäß der Erfindung als Ausgangsstoffe bei der Synthese von Verbindungen der Formel I und können erfindungsgemäß dadurch hergestellt werden, daß man

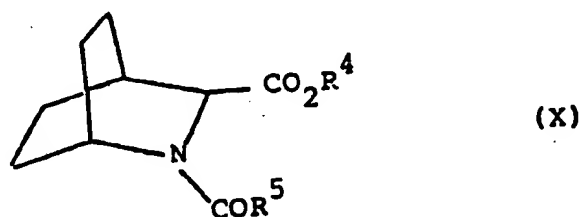
30 a) eine Verbindung der Formel IX



- 7 -  
- 14 -

in welcher  $R^3$  einen  $(C_1 \text{ bis } C_6)$ -Alkyl, Aryl- $(C_1 \text{ bis } C_3)$ -alkyl, Phenyl, 4-Methoxyphenyl- oder 4-Chlorphenylrest, insbesondere einen Methyl-, Benzyl-, Phenyl- oder 4-Chlorphenylrest darstellt, mit einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid, insbesondere Bariumhydroxid bei 20 bis  $150^\circ\text{C}$ , insbesondere bei 60 bis  $120^\circ\text{C}$  in Wasser oder Gemischen davon mit einem organischen Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan verseift, und die erhaltene Aminosäure (III/W = Wasserstoff) gegebenenfalls nach üblichen Methoden der Aminosäurechemie verestert oder

b) eine Verbindung der Formel X

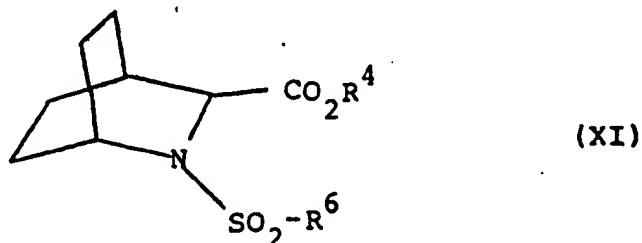


20

in welcher  $R^4$  einen  $(C_1 \text{ bis } C_6)$ -Alkyl- oder Aryl- $(C_1 \text{ bis } C_3)$ -alkyl, insbesondere einen Methyl-, Ethyl- oder Benzylrest und  $R^5$  einen Phenyl-, Methyl-,  $(C_1 \text{ bis } C_4)$ -Alkoxy- oder Aryl- $(C_1 \text{ bis } C_3)$ -alkoxy-Rest bedeuten unter den Bedingungen der Variante a) mit einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid umgesetzt und die erhaltene Aminosäure (III/W = Wasserstoff) gegebenenfalls verestert, oder

30

c) eine Verbindung der Formel XI





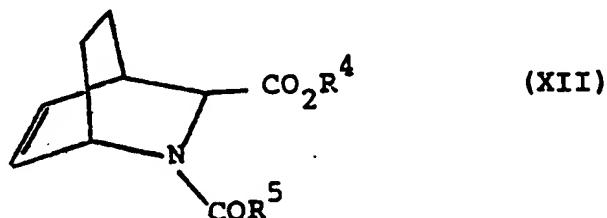
- 8 -

- 15 -

in welcher  $R^4$  die gleiche Bedeutung wie in Formel X besitzt und  $R^6$  ein n Phenyl-, 4-Methylphenyl- oder 4-Chlorphenylrest darstellt, zunächst mit einem Alkali- oder Erdalkalimetall, insbesondere Natrium oder Calcium in flüssigem Ammoniak bei  $-60^\circ$  bis  $-10^\circ$ , insbesondere bei  $-40$  bis  $-20^\circ\text{C}$  und anschließend mit einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid, insbesondere Natrium-, Kalium oder Bariumhydroxid bei  $20^\circ$  bis  $120^\circ\text{C}$ , insbesondere  $60$  bis  $100^\circ\text{C}$  umgesetzt und gegebenenfalls verestert, oder die Reihenfolge der beschriebenen Reaktionsschritte umkehrt.

Verbindungen der Formel IX sind aus Tetrahedron 27, S.3119 (1971) bekannt; Verbindungen der Formel X erhält man leicht aus den Dehydroverbindungen der Formel XII,

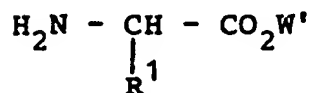
20



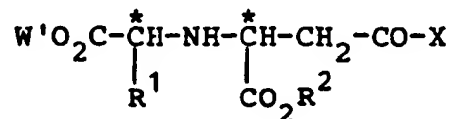
die aus J. Chem. Soc. Perkin I, S.2343 (1977) bekannt sind, durch Hydrierung in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Essigester in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise Palladium auf Tierkohle. Verbindungen der Formel XI erhält man ebenfalls durch Hydrierung auf die eben beschriebene Weise aus den aus Chem. Ber. 98, S. 1431 (1965) bekannten Verbindungen.

Die als Ausgangsstoffe zur Herstellung der Verbindungen der Formel I verwendeten Verbindungen der Formel II mit  $n = 1$ , Y, Z = Wasserstoff,  $R^1$  = Methyl und  $R^2$  = Methyl oder Ethyl und X = Phenyl sind bekannt (europäische Patentanmeldung Nr. 37 231). Die Verbindungen der Formel II

lassen sich nach verschiedenen Verfahrensweisen herstellen.  
Eine Synthesevariante geht von einem Keton der oben ge-  
nannten Formel VII aus, das nach bekannten Verfahrens-  
weisen in einer Mannich-Reaktion mit einer Verbindung  
5 der oben genannten Formel VI zusammen mit Aminosäure-  
estern der Formel XIII



(XIII)



(XIV)

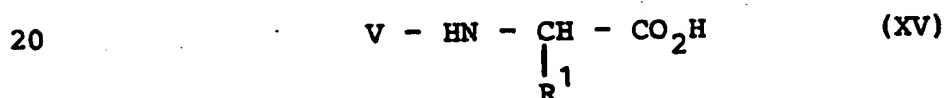
10 worin  $\text{R}^1$  die oben genannte Bedeutung besitzt und  $\text{W}'$  einen  
hydrogenolytisch oder sauer abspaltbaren Rest, insbe-  
15 sondere einen Benzyl- oder einen tert.-Butyl-Rest, be-  
deutet, zu einer Verbindung der Formel XIV, worin  $\text{R}^1$ ,  
 $\text{R}^2$ ,  $\text{X}$  und  $\text{W}'$  die oben genannten Bedeutungen besitzen,  
mit der Einschränkung, daß, wenn  $\text{W}'$  einen hydrogenolytisch  
abspaltbaren Rest, insbesondere Benzyl, bedeutet,  $\text{R}^2$   
20 nicht die Bedeutung von  $\text{W}'$  besitzen darf, umgesetzt. Spal-  
tet man den Rest  $\text{W}'$  hydrogenolytisch mit Hilfe von bei-  
spielsweise Palladium ab, werden bei einer Wasserstoff-  
aufnahme von 3 Moläquivalenten Verbindungen der Formel  
II mit  $\text{Y}$ ,  $\text{Z}$  = Wasserstoff erhalten. Stoppt man die  
25 Wasserstoffaufnahme bei 1 Moläquivalent, erhält man  
Verbindungen der Formel II mit  $n = 1$  und  $\text{Y}$  und  $\text{Z}$  zusammen  
= Sauerstoff, die man ebenfalls erhält, wenn der Rest  
 $\text{W}'$  der Formel XIV mit Säuren, wie beispielsweise Tri-  
fluoressigsäure oder Salzsäure, in einem inerten organi-  
30 schen Lösungsmittel, wie beispielsweise Dioxan, abgespalten  
wird.

Verbindungen der Formel XIV sind auch durch Michael-  
Additionen einer Verbindung der oben genannten Formel V  
35 mit einer Verbindung der oben genannten Formel XIII nach  
bekannten Verfahrensweisen zugänglich. Bevorzugt eignet

sich dieses Verfahren zur Herstellung von solchen Verbindungen der Formel XIV, in denen  $R^1$  = Methyl,  $R^2$  = Ethyl und X = Aryl bedeuten.

- 5 Die Verbindungen der Formel XIV fallen als Diastereomeren-  
gemische an. Bevorzugte Diastereomeren der Formel XIV  
sind solche, in denen die mit einem Stern markierten  
chiralen C-Atome jeweils S-Konfiguration aufweisen. Diese  
können beispielsweise durch Kristallisation oder durch  
10 Chromatographie, z.B. an Kieselgel, abgetrennt werden.  
Bei der nachfolgenden Abspaltung des Restes W' bleiben  
die Konfigurationen der chiralen C-Atome erhalten.

- Die als Ausgangsstoffe zur Herstellung der Verbindungen  
15 der Formel I verwendeten Verbindungen der oben genannten  
Formel IV werden aus den Verbindungen der oben genannten  
Formel III durch Umsetzen mit einer N-geschützten 2-  
Aminocarbonsäure der Formel XV



worin V eine Schutzgruppe und  $R^1$  die oben genannte Be-  
deutung besitzt, nach bekannten Verfahrensweisen erhalten.

- 25 Als Schutzgruppe V, die nach beendeter Reaktion wieder  
abgespalten wird, kommt beispielsweise tert.-Butoxy-  
carbonyl in Frage.

- Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer  
30 Verbindung der Formel III zur Herstellung einer Verbin-  
dung der Formel I erfolgt gemäß einer in der Peptid-  
chemie bekannten Kondensationsreaktion, wobei als Konden-  
sationsmittel beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid  
und 1-Hydroxy-benzotriazol zugesetzt werden. Bei der  
35 nachfolgenden sauren Abspaltung des Restes W werden als  
Säuren bevorzugt Trifluoressigsäure oder Chlorwasserstoff  
eingesetzt.

Die gemäß oben beschriebener Verfahrenswise erhaltenen Verbindungen der Formel III fallen als Gemisch an und können beispielsweise durch Umkristallisieren oder durch Chromatographie voneinander getrennt werden.

5

Die Verbindungen der Formel III fallen als racemische Gemische an und können als solche in die weiteren oben beschriebenen Synthesen eingesetzt werden. Sie können aber auch nach Auftrennung der Racemate mit üblichen Methoden, beispielsweise über Salzbildung mit optisch aktiven Basen oder Säuren in die optischen Antipoden als reine Enantiomere eingesetzt werden.

15 Fallen die Verbindungen der Formel I als Racemate an, können auch diese nach den üblichen Methoden wie beispielsweise über Salzbildung mit optisch aktiven Basen oder Säuren in ihre Enantiomeren gespalten oder durch Chromatographie getrennt werden.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, liegen, falls R = Wasserstoff ist, als innere Salze vor. Als amphotere Verbindungen können sie Salze mit Säuren oder Basen bilden. Diese Salze werden in üblicher Weise durch Umsetzen mit einem Äquivalent Säure bzw. Base hergestellt.

25

Die Verbindungen der Formel I und deren Salze besitzen lang andauernde, intensive blutdrucksenkende Wirkung. Sie sind starke Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE-Hemmer). Sie können zur Bekämpfung des Bluthochdrucks verschiedener Genese eingesetzt werden. Auch ihre Kombination mit anderen blutdrucksenkenden, gefäßerweiternden oder diuretisch wirksamen Verbindungen ist möglich. Typische Vertreter dieser Wirkklassen sind z.B. in Erhardt-Ruschig, Arzneimittel, 2. Auflage, Weinheim, 1972, beschrieben. Die Anwendung kann intravenös, subcutan oder peroral erfolgen.

Die Dosierung bei oraler Gabe liegt bei 1-100 mg , vorzugsweise bei 1-40 mg je Einzeldosis bei einem normalgewichtigen erwachsenen Patienten. Sie kann in schweren Fällen auch erhöht werden, da toxische Eigenschaften bisher nicht beobachtet wurden. Auch eine Herabsetzung der Dosis ist möglich und vor allem dann angebracht, wenn gleichzeitig Diuretika verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral oder parenteral in entsprechender pharmazeutischer Zubereitung verabreicht werden. Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür üblichen Zusatzstoffen wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch übliche Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wäßrige, alkoholische oder ölige Suspensionen oder wäßrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Gummi arabicum, Magnesiumkarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- oder Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösungsmittel kommen beispielsweise pflanzliche und tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen oder deren physiologisch verträglichen Salze, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren, oder weitere Hilfsstoffe in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel für die neuen aktiven Verbindungen und die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösungen oder Alkohole, z.B. Äthanol, Propandiol,

oder Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glukose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

- 5 Die außerordentlich starke Wirksamkeit der Verbindungen gemäß Formel I wird durch die pharmakologischen Daten der nachfolgenden Tabellen belegt:

Intraduodenale Gabe an der narkotisierten Ratte, 50 %  
 10 Hemmung der durch 310 ng Angiotensin I ausgelösten Pressoreaktion 30 min. nach Applikation in der Dosis  
 ..... = ED<sub>50</sub>:

Tabelle

15

(Die aufgeführten Verbindungen besitzen die S-Konfiguration aus allen asymmetrischen C-Atomen)

n	X	Y	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R	ED <sub>50</sub> (µg/kg)
20							
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	30
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	600
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	- O -		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	340

25

Die Symbole n, X, Y, Z, R, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> beziehen sich auf die Verbindungen der Formel I.

- Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der  
 30 Erfindung, ohne diese auf die stellvertretend genannten Verbindungen zu beschränken.

Die in den folgenden Beispielen angegebenen  $^1\text{H}$ -NMR-Daten wurden, wenn nicht anders angegeben, durch Messung in  $\text{CDCl}_3$  ermittelt und sind in  $\delta$  (ppm) angegeben.

# 5 Beispiel 1

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-aza-bicyclo-  
/2.2.2/octan-3-S-carbonsäurebenzylester

## 10 a) N-(p-Chlorphenyl)-2-azabicyclo/2.2.2/oct-5-en-2,3- dicarboximid

Man erhitzt eine Mischung aus 11,4 ml Cyclohexadien, 7,2 g 3-(p-Chlorphenyl)-5-methoxy-imidazolin-2,4-dion, 6 ml Trifluoressigsäure und 135 ml Toluol 18  
15 Stunden auf  $100^\circ\text{C}$ . Nach dem Abkühlen und Einengen chromatographiert man an Kieselgel mit Essigester /Cyclohexan (1:2) als Laufmittel. Man erhält 1,8 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp.  $171^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$ -NMR-Daten:

20 7,7 - 7,1 (m, 4H);  
6,6 - 6,1 (m, 2H);  
4,7 - 4,45 (m, 1H);  
4,21 (d,  $J = 2 \text{ Hz}$ , 1H);  
3,3 - 3,0 (m, 1H);  
25 2,4 - 1,0 (m, 4H).

## b) N-(p-Chlorphenyl)-2-azabicyclo/2.2.2/octan-2,3- dicarboximid

30 1,8 g N-(p-Chlorphenyl)-2-aza-bicyclo/2.2.2/oct-5-en-2,3-dicarboximid werden in 30 ml Essigester unter Zusatz von 100 mg Palladium auf Tierkohle (10 %) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Abfiltrieren und Einengen erhält man 1,8 g blaßgelbe  
35 Kristalle vom Schmp.  $189^\circ\text{C}$ .

<sup>1</sup>H-NMR-Daten:

7,40 (s, 4H);

4,2 - 3,9 (m, 2H);

2,6 - 1,1 (m, 9H).

5

c) 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure

1,8 g N-(p-Chlorphenyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2,3-dicarboximid werden zu 6,4 g Bariumhydroxid · Octahydrat in 30 ml Dioxan und 30 ml Wasser gegeben und 16 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Verdünnen mit 60 ml Wasser wird durch Zugabe von Trockeneis neutralisiert, abgesaugt und das Filtrat mit Ether extrahiert. Man engt die wässrige Phase zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in wenig Isopropanol auf und fällt das Produkt mit Diisopropylether aus. Man erhält 0,9 g eines farblosen amorphen Pulvers.

15

<sup>1</sup>H-NMR-Daten (D<sub>2</sub>O):

3,9 - 3,6 (m, 1H);

20

2,8 - 2,6 (m, 1H);

2,0 - 1,3 (m, 9H).

MS: 155 (M<sup>+</sup>, 5 %); 110 (M<sup>+</sup>-COOH, 100 %); 82 (75 %)d) 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure-benzylester

25

Man gibt 0,9 g 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure bei -5°C zu einer bei -20°C hergestellten Mischung von 0,9 ml Thionylchlorid in 9 ml Benzylalkohol. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur läßt man 16 Stunden stehen, destilliert den Benzylalkohol ab, verrührt den Rückstand dreimal mit Diisopropylether, nimmt mit 5-prozentiger Natriumcarbonatlösung auf, extrahiert dreimal mit Methylenchlorid, trocknet über Kaliumcarbonat und engt ein. Man erhält 0,5 g blaßgelbes Öl.

30

35



<sup>1</sup>H-NMR-Daten:

	7,1	(s, 5H);
	5,0	(s, 2H);
	3,9 - 3,7	(m, 1H);
5	2,8 - 2,6	(m, 1H);
	2,0 - 1,3	(m, 9H).

- e) N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-S-carbonsäurebenzylester  
 10 (Diastereomer A1) und  
N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-R-carbonsäurebenzylester  
(Diastereomer B1)

- 15 0,57 g N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanin,  
 0,27 g N-Hydroxybenztriazol, 0,57 g 2-Azabicyclo  
[2.2.2]octan-3-carbonsäure-benzylester sowie 0,41 g  
 Dicyclohexylcarbodiimid werden bei Raumtemperatur  
 in 4 ml Dimethylformamid gelöst und eine Stunde  
 20 gerührt. Man verdünnt mit Essigester, filtriert  
 den ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab, wäscht  
 mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung, trocknet  
 über Natriumsulfat und engt ein. Das erhaltene Öl wird  
 zur Trennung der Diastereomeren an Kieselgel mit  
 25 Cyclohexan/Essigester (1:1) als Laufmittel chromatographiert.

Diastereomer A1: 0,27 g, R<sub>F</sub>-Wert: 0,19

<sup>1</sup>H-NMR-Daten:

	7,2	(s, 5H);
30	7,08	(s, 5H);
	5,1	(s, 2H);
	4,5 - 4,2	(m, 1H);
	4,1	(q, J = 7 Hz, 2H);
	3,9 - 1,3	(m, 16H);
35	1,4 - 1,1	(d+t, J = 7 Hz, 6H).

Diastereomer B1: 0,26 g,  $R_f$ -Wert: 0,14

$^1H$ -NMR-Daten:

	7,2	(s, 5H);
	7,05	(s, 5H);
5	5,05	(s, 2H);
	4,5 - 4,2	(m, 1H);
	4,15	(q, J = 7 Hz, 2H);
	3,9 - 1,3	(m, 16H);
	1,25	(d+t, J = 7 Hz, 6H).

10

Beispiel 2

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-S-alanyl-2-azabicyclo  
/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure-Hydrochlorid

15

0,27 g (N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäurebenzylester (Diastereomer A1) werden in 20 ml Ethanol mit 50 mg Palladium auf Tierkohle bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Filtrieren des Katalysators versetzt man mit 2,5 N ethanolischer Salzsäure und engt ein. Das erhaltene Öl wird in wenig Methylenchlorid aufgenommen und mit Isopropylether gefällt. Farbloses Pulver, Schmp. 185-195°C (Zers.)

20

25  $^1H$ -NMR-Daten (DMSO- $d_6$ )

	7,25	(s, 5H);
	4,25	(q, 2H);
	4,6 - 1,4	(m, 17H);
	1,38	(d, 3H, J=7Hz);
30	1,25	(t, 3H, J=7Hz).

MS:

416 ( $M^+$ , 1,5 %); 294 (19 %); 248 (11 %); 234 (100 %).

Beispiel 3N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo-  
/2.2.2/octan-3-R-carbonsäure-Hydrochlorid

5

0,26 g N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo/2.2.2/octan-3-R-carbonsäurebenzylester (Diastereomer B1) werden in 20 ml Ethanol mit 50 mg Palladium auf Tierkohle als Katalysator bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird mit 2,5N ethanolischer Salzsäure versetzt, eingeeengt, Toluol zugesetzt und erneut eingeeengt. Der kristalline Rückstand wird in Diisopropylether aufgenommen und abgesaugt, Schmp. 196-198°C

15 <sup>1</sup>H-NMR-Daten (DMSO-d<sub>6</sub>):

7,22 (s, 5H);

4,2 (q, J = 7 Hz, 2H);

4,6 - 1,4 (m, 17H);

1,4 (d, J=7Hz, 3H);

20 1,26 (t, J=7Hz, 3H).

MS:

416 (M<sup>+</sup>, 0,5 %); 294 (100 %); 248 (56 %); 234 (90 %).Beispiel 4

25

2-Azabicyclo/2.2.2/octan-3-carbonsäure-tert.butylester  
Hydrochlorid

Zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von 1,1 g 2-Azabicyclo/2.2.2/octan-3-carbonsäure in 10 ml Dioxan werden 1 ml konz. Schwefelsäure und 5 g Isobutylen gegeben. Das Reaktionsgemisch wird im Autoklaven langsam auf 20 bis 25°C erwärmt und 20 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Man gibt das Gemisch in eiskaltes 50 %iges wäßriges Natriumhydroxid und extrahiert mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen,

mit Natriumsulfat getrocknet, eingeengt, der Rückstand in Ether gelöst und gasförmiger Chlorwasserstoff eingeleitet. Das Produkt wird abgesaugt. Man erhält 0,8 g der Titelverbindung.

5

<sup>1</sup>H-NMR-Daten (DMSO-d<sub>6</sub>):

3,9 - 3,6 (m, 1H);

2,9 - 2,6 (m, 1H);

2,0 - 1,3 (m, 9H);

10 1,3 (s, 9H).

#### Beispiel 5:

15 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-aza-  
bicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester  
(Diastereomer A5)

20 Analog der Verfahrensweise von Beispiel 1 erhält man aus 0,5 g 2-Azabicyclo/2.2.2/octan-3-carbonsäure-tert.butylester. Hydrochlorid, 0.57 g N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanin, 0,27 g N-Hydroxybenzotriazol sowie 0,41 g Dicyclohexylcarbodiimid unter Zusatz von 0,23 g N-Ethylmorpholin 0,28 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

25

<sup>1</sup>H-NMR-Daten:

7,1 (s, 5H);

4,5 - 4,1 (m, 1H);

4,1 (q, J=7Hz, 2H);

30 3,9 - 1,9 (m, 16H);

1,3 (s, 9H);

1,2 (d+t, J=7Hz, 6H).

# Beispiel 6

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo  
/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure Hydrochlorid

- 5 0,28 g des tert. Butylesters aus Beispiel 5 werden in  
1,5 ml Trifluoressigsäure gelöst und bei 0°C 3 Stunden  
gerührt. Die Trifluoressigsäure wird im Vakuum abge-  
dampft, Toluol zugesetzt und nochmals eingeeengt. Nach  
10 Filtration über eine kurze Kieselgelsäule mit Methylen-  
chlorid/Ethanol (10:1) als Laufmittel wird mit ethanoli-  
scher Salzsäure sauer gestellt und eingeeengt. Nach  
Lösen in wenig Methylenchlorid wird die Titelyverbindung  
mit Diisopropylether ausgefällt. Man erhält 0,21 g,  
15 identisch mit der Verbindung aus Beispiel 2.

# Beispiel 7

20 N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo  
/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure

- Eine Lösung von 0.2 g N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)  
-S-alanyl-2-azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure  
Hydrochlorid in 2 ml Wasser wird mit zwei Äquivalenten  
25 Kaliumhydroxid und einem 10 %igen Überschuß 4n Kalium-  
hydroxidlösung versetzt. Nach 8-stündigem Rühren bei  
20 bis 25°C wird die Reaktionslösung mit 2n Salzsäure  
auf einen pH-Wert von 4 gestellt und im Vakuum eingeeengt.  
Man nimmt den Rückstand in Essigester auf und filtriert  
30 das abgeschiedene Salz ab. Die Essigesterlösung wird  
eingeeengt, der Rückstand mit Diisopropylether verrieben  
und abgesaugt.

<sup>1</sup>H-NMR-Daten:

- 7,1 (s, 5H);  
35 4,4 - 4,0 (m, 1H);  
3,9 - 1,3 (m, 16H);  
1,2 (d, 3H).

Beispiel 8

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S-alanyl-2-  
azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester

5

0,24 g 2-Azabicyclo/2.2.2/octan-3-carbonsäure-tert.  
 butylester Hydrochlorid werden zusammen mit 0,14 g  
 1-Hydroxybenzotriazol, 0,29 g N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-  
 3-oxo-propyl)-S-alanin, 0,22 g Dicyclohexylcarbodiimid  
 10 und 0,12 g N-Ethylmorpholin in 3 ml DMF gelöst und 3  
 Stunden bei 20°C gerührt. Nach Verdünnen mit Essigester  
 wird filtriert, zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet  
 und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit  
 Cyclohexan/Essigester (1:1) als Laufmittel chromatogra-  
 15 phiert; man erhält 0,16 g der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR-Daten:

8,2 - 7,1 (m, 5H);  
 4,7 - 4,1 (m, 1H);  
 20 4,1 (q, J=7Hz, 2H);  
 3,9 - 1,3 (m, 14H);  
 1,3 (s, 9H);  
 1,2 (d+t, 6H).

25 Beispiel 9

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S-alanyl-2-  
azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure-Hydrochlorid

30 0,16 g der Verbindung aus Beispiel 8 werden analog dem  
 Verfahren von Beispiel 6 mit 2 ml Trifluoressigsäure  
 zu 0,12 g der Titelverbindung umgesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR-Daten (DMSO-d<sub>6</sub>):

8,1 - 7,2 (m, 5H);  
 35 4,7 - 4,1 (m, 1H);  
 4,1 (q, J=7Hz, 2H);

3,9 - 3,1 (m, 14H);  
1,2 (d+t, 6H).

### Beispiel 10

5

N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S-alanyl-2-aza-  
bicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure

10 0,19 g der Verbindung aus Beispiel 9 werden mit 2,2  
Äquivalenten Kaliumhydroxid analog der in Beispiel 7  
beschriebenen Verfahrensweise umgesetzt.

<sup>1</sup>H-NMR-Daten:

8,1 - 7,2 (m, 5H);  
15 4,7 - 4,1 (m, 1H);  
3,9 - 3,1 (m, 14H);  
1,2 (d, J=7Hz, 3H).

### Beispiel 11

20

S-Alanyl-2-azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure-  
tert.butylester

25 a) N-Methylsulfonylethyloxycarbonyl (MSC)-S-alanyl-2-  
azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester

30 Zu einer Lösung von 10 g MSC-Ala-OH in 50 ml Dimethyl-  
formamid werden 6,7 g 1-Hydroxybenzotriazol und 14,0 g  
2-Azabicyclo/2.2.2/octan-3-carbonsäure-tert.butylester  
gegeben. Der pH-Wert wird mit N-Ethylmorpholin auf  
8,0 eingestellt. Das Gemisch wird im Eisbad gekühlt  
und mit 10,5 g Dicyclohexylcarbodiimid versetzt.  
Man rührt 15 Stunden bei 20 - 25°C. Der ausgefallene  
Harnstoff wird abgesaugt, das Filtrat im Vakuum einge-  
35engt, und in Essigester aufgenommen. Die organische

Phase wird mit nacheinander Kaliumhydrogensulfat-, Kaliumhydrogencarbonat- und Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Essigster/Cyclohexan 1:1 chromatographiert.

Ausbeute: 10 g

<sup>1</sup>H-NMR-Daten:

4,8 - 3,8 (m, 2H);  
3,8 - 3,1 (m, 5H);  
3,0 (s, 3H);  
2,9 - 1,2 (m, 9H);  
1,4 (s, 9H);  
1,2 (d, J=7Hz, 3H).

b) S-Alanyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester

2,0 g der Verbindung aus Beispiel 10 a werden in 15 ml Methanol und 1,5 ml Wasser gelöst. Es wird mit 2n Natronlauge auf pH 13 gebracht und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit 2n Salzsäure neutralisiert, das Methanol im Vakuum abgedampft, die wäßrige Phase mit Essigester extrahiert, die Essigesterlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Essigester als Elutionsmittel filtriert.

Ausbeute: 0,8 g

<sup>1</sup>H-NMR-Daten:

4,7 - 4,2 (m, 1H);  
3,9 - 3,3 (m, 2H);  
2,9 - 1,2 (m, 9H);  
1,4 (s, 9H);  
1,2 (d, J=7Hz, 3H).



Beispiel 12

N-(1-S-Carbethoxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester

- 5 5m Mol der Verbindung aus Beispiel 11b werden zusammen mit 5 m Mol 3-Benzoyl-acrylsäureethylester und 5 Tropfen Triethylamin in 50 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und das Gemisch 24 Stunden bei 20 bis 25°C gerührt. Es wird
- 10 zur Trockene eingedampft und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Nun wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.
- Das Diastereomerengemisch wird an Kieselgel mit Essigester/Cyclohexan als Elutionsmittel chromatographiert.
- 15 Die <sup>1</sup>H-NMR-Daten stimmen mit den Daten der Verbindung aus Beispiel 8 überein.

Beispiel 13

- 20 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester

- 5 mmol S-Alanyl-2-azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester werden in 15 ml wasserfreiem Ethanol
- 25 gelöst. Man stellt die Lösung mit ethanolischem Kaliumhydroxid auf pH 7,0 und gibt 0,7 g pulverisiertes Molekularsieb (4 Å) und anschließend 5 m Mol 2-Keto-4-phenyl-buttersäureethylester dazu. Es wird eine Lösung von 0,6 g Natriumcyanborhydrid in 6 ml wasserfreiem
- 30 Ethanol langsam zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von 20 Stunden bei 20 bis 25°C wird die Lösung filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in Essigester/Wasser aufgenommen. Nach dem Eindampfen der Essigesterphasen wird der Rückstand an Kieselgel
- 35 mit Essigester/Cyclohexan 1:4 chromatographiert.

Die <sup>1</sup>H-NMR-Daten stimmen mit den Daten der Verbindung aus Beispiel 5 überein.

Beispiel 14

5

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester

- 10 mmol Acetophenon, 10 mmol Glyoxylsäureethylester und  
10 10 mmol S-Alanyl-2-azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure  
tert.-butylester werden in 30 ml Eisessig 36 Stunden  
auf 45°C erhitzt. Nach dem Einengen im Vakuum wird mit  
Natriumbicarbonatlösung neutral gestellt und mit Essig-  
ester extrahiert. Die Essigesterphase wird eingengt  
15 und an Kieselgel mit Essigester/Cyclohexan 1:1 als  
Elutionsmittel chromatographiert.

Die NMR-Daten stimmen mit den Daten der Verbindung aus  
Beispiel 8 überein.

20 Beispiel 15:

N-(1-S-Carbethoxy-3-R,S-hydroxy-3-phenyl-propyl)-S-  
alanyl-2-azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure

- 25 0,5 g N-(1-S-Carbethoxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-  
2-azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure werden in  
5 ml wäßrigem Ethanol gelöst und 0,1 g Natriumborhydrid  
zugegeben. Es wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.  
Danach wird mit Essigester versetzt, die Essigester-  
30 lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.  
Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Essigester/Methanol  
9:1 als Elutionsmittel filtriert.  
Ausbeute: 0,3 g.

<sup>1</sup>H-NMR-Daten:

- 7,3 - 6,9 (m, 5H);  
5,4 (t, 1H);  
4,7 - 4,2 (m, 1H);  
5 3,9 - 1,3 (m, 14H);  
1,3 (d+t, 16H).

Beispiel 16

10 2-Aza-bicyclo/2.2.2/octan-3-carbonsäure

a) 2(p-Toluolsulfonyl)-2-azabicyclo/2.2.2/oct-5-en-carbonsäure-butylester

- 15 28 g N-Butyloxycarbonylmethylen-p-toluolsulfonamid  
und 10 g Cyclohexadien werden in 50 ml Toluol 12,5  
Stunden auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlen wird eingeeengt.

<sup>1</sup>H-NMR-Daten:

- 7,4 - 6,9 (m, 4H);  
20 5,6 - 4,2 (m, 4H);  
4,1 (t, J=7Hz, 2H);  
2,3 (s, 3H);  
2,4 - 1,2 (m, 7H);  
1,0 (t, 3H).

25

- b) 15 g der Verbindung aus Beispiel 16 a werden in  
200 ml Essigester mit 0,5 g Palladium auf Kohle  
(10 %) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert.  
Nach Abfiltrieren des Katalysators wird eingeeengt.

30

<sup>1</sup>H-NMR-Daten:

- 7,4 - 6,9 (m, 4H);  
5,3 - 4,2 (m, 2H);  
4,1 (t, 3H);  
35 3,9 - 3,3 (m, 1H);

2,3 (s, 3H);  
2,4 - 1,2 (m, 11H);  
1,0 (t, 3H).

5 c) 2-Azabicyclo/2.2.2/octan-3-carbonsäure

4 g der Verbindung aus Beispiel 16 b werden mit 1,2  
Äquivalenten KOH in 20 ml Wasser 4 Stunden auf 60°C  
erwärmt. Nach Neutralisieren mit 1N HCl wird eingeeengt.  
10 Zum Rückstand werden 50 ml flüssiger Ammoniak gegeben  
und soviel Natrium, bis die blaue Farbe bestehen  
bleibt. Nach 3 Stunden bei -30°C wird wasserfreies  
Natriumacetat zugesetzt, bis die Farbe verschwindet.  
Nach Abdampfen des Ammoniaks wird das Rohprodukt  
15 auf einer sauren Ionenaustauschersäule gereinigt.  
Die analytischen Daten stimmen mit der Verbindung aus  
Beispiel 1 c überein.

Beispiel 17

20

2-Aza-bicyclo/2.2.2/octan-3-carbonsäure

a) 2-Benzoyloxycarbonyl-2-azabicyclo/2.2.2/oct-5-en-3-  
carbonsäure-methylester

25

4 ml Bortrifluorid-Etherat werden unter Rühren zu einer  
Mischung aus N-Benzoyloxycarbonyl-2-methoxy-glycin-  
methylester (20,2 g) und 60 ml Toluol gegeben. Bei  
80°C werden 8 ml Cyclohexadien in 16 ml Toluol zuge-  
30 tropft. Nach 1,5 Stunden bei 80°C wird abgekühlt und  
auf 100 ml einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung  
gegossen, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt  
und an Kieselgel mit Petrolether/Ether (2:1) als  
Laufmittel chromatographiert. Man erhält 10,6 g  
35 der Titelverbindung als exo/endo-Gemisch.

b) 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäuremethylester

5 5,4 g der Verbindung aus Beispiel 17 a werden in 200 ml Essigester mit 0,5 g Palladium auf Tierkohle als Katalysator bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingengt.

Ausbeute: 3,4 g.

10 <sup>1</sup>H-NMR-Daten:

3,9 .. (s, 3H);

3,8 - 3,5 (m, 1H);

2,9 - 2,6 (m, 1H);

2,0 - 1,3 (m, 9H).

AM pages

Powered by DIALOG

**Basic Patent (Number,Kind,Date): FI 8302602 A0 830718****Patent Family:**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date
AU 8316993	A1	840126	AU 8316993	A	830719
DE 3227055	A1	840126	DE 3227055	A	820720
DK 8303330	A	840121	DK 833330	A	830719
DK 8303330	A0	830718	DK 833330	A	830719
EP 105102	A1	840411	EP 83106817	A	830712
ES 524214	A1	840501	ES 524214	A	830718
ES 524215	A1	840501	ES 524215	A	830718
ES 8404351	A1	840716	ES 524214	A	830718
ES 8404352	A1	840716	ES 524215	A	830718
ES 524214	A5	840528	ES 524214	A	830718
ES 524215	A5	840528	ES 524215	A	830718
FI 8302602	A	840121	FI 832602	A	830718
FI 8302602	A0	830718	FI 832602	A	830718 (Basic)
GR 78901	A	841002	GR 71956	A	830718
IL 69271	A0	831130	IL 69271	A	830719
JP 59029686	A2	840216	JP 83130391	A	830719
NO 8302648	A	840123	NO 832648	A	830720
PT 77058	A	830801	PT 77058	A	830719
PT 77058	B	860226	PT 77058	A	830719
ZA 8305237	A	840328	ZA 835237	A	830719

**Priority Data:**

Patent Number	Kind	Date
DE 3227055	A	820720

**PATENT FAMILY:****Australia (AU)**

Patent (Number,Kind,Date): AU 8316993 A1 840126

2-AZABICYCLO 2.2.2. OCTANE-3-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES (English)

Patent Assignee: HOECHST AG

Author (Inventor): HENNING RAINER; URBACH HANSJORG; BECKER REINHARD

Priority (Number,Kind,Date): DE 3227055 A 820720

Applic (Number,Kind,Date): AU 8316993 A 830719

IPC: \* A61L-015/03; C07C-103/52; C07D-453/06; C08K-005/05; C08L-051/02; C08L-071/02

Language of Document: English

**Germany (DE)**

Patent (Number,Kind,Date): DE 3227055 A1 840126

NEUE DERIVATE DER 2-AZA-BICYCLO(2.2.2)OCTAN-3-CARBONSAEURE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG, DIESE ENTHALTENDE MITTEL UND DEREN VERWENDUNG SOWIE 2-AZA-BICYCLO(2.2.2)OCTAN-3-CARBONSAEURE ALS ZWISCHENSTUFE UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG (German)

Patent Assignee: HOECHST AG (DE)

Author (Inventor): HENNING RAINER DR (DE); URBACH HANSJOERG DR (DE); BECKER REINHARD DR (DE)

Priority (Number,Kind,Date): DE 3227055 A 820720

Applic (Number,Kind,Date): DE 3227055 A 820720

IPC: \* C07D-453/06; A61K-031/435; A61K-045/06

CA Abstract No: \* 100(25)210436F

Derwent WPI Acc No: \* C 84-024454

Language of Document: German

**Germany (DE) - Legal Status**

Number	Type	Date	Code	Text	
DE 3227055	P	820720	DE AE	DOMESTIC APPLICATION (PATENT APPLICATION)	(INLANDSANMELDUNG (PATENTANMELDUNG))
				DE 3227055 A 820720	
DE 3227055	P	840126	DE A1	LAYING OPEN FOR PUBLIC INSPECTION	(OFFENLEGUNG)
DE 3227055	P	850711	DE 8139	DISPOSAL/NON-PAYMENT OF THE ANNUAL FEE	(ERLEDIGT WEGEN NICHTZ. D. JAHRESGEB.)

**Denmark (DK)**

Patent (Number,Kind,Date): DK 8303330 A 840121

2-AZA-BICYCLO(2.2.2)OCTAN-3-CARBOXYLSYREDERIVATER, DERES FREMSTILLING OG ANVENDELSE SAMT VED FREMSTILLINGEN ANVENDELIGE MELLEMPRODUKTER OG DISSES FREMSTILLING (Danish)

Patent Assignee: HOECHST AG (DE)

Author (Inventor): HENNING RAINER; URBACH HANSJOERG; BECKER REINHARD

Priority (Number,Kind,Date): DE 3227055 A 820720

Applic (Number,Kind,Date): DK 833330 A 830719

IPC: \* C07D

Language of Document: Danish

Patent (Number,Kind,Date): DK 8303330 A0 830718

2-AZA-BICYCLO(2.2.2)OCTAN-3-CARBOXYLSYREDERIVATER, DERES FREMSTILLING OG ANVENDELSE SAMT VED FREMSTILLINGEN ANVENDELIGE MELLEMPRODUKTER OG DISSES FREMSTILLING (Danish)

Patent Assignee: HOECHST AG (DE)

Author (Inventor): HENNING RAINER (DE); URBACH HANSJOERG (DE); BECKER REINHARD (DE)

Priority (Number,Kind,Date): DE 3227055 A 820720

Applic (Number,Kind,Date): DK 833330 A 830719

IPC: \* C07D-453/

Language of Document: Danish

**Denmark (DK) - Legal Status**

Number	Type	Date	Code	Text
DK 833330	A	820720	DK AAA	PRIORITY OF THE APPL. (PATENT APPL.) DE 3227055 A 820720
DK 833330	A	830719	DK AEA	DATA OF DOMESTIC APPL. DK 833330 A 830719
DK 833330	A	840121	DK A	PUBLISHED APPLICATION
DK 833330	A	850527	DK ATS	APPL. WITHDRAWN

**European Patent Office (EP)**

Patent (Number,Kind,Date): EP 105102 A1 840411  
 2-AZA-BICYCLO(2,2,2)-OCTANE-3-CARBOXYLIC-ACID DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR PREPARATION, PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING THEM AND THEIR APPLICATION, AND 2-AZA-BICYCLO(2,2,2)-OCTANE-3-CARBOXYLIC ACID AS AN INTERMEDIATE AND ITS PREPARATION (English)  
 Patent Assignee: HOECHST AG (DE)  
 Author (Inventor): HENNING RAINER DR; URBACH HANSJORG DR; BECKER REINHARD DR  
 Priority (Number,Kind,Date): DE 3227055 A 820720  
 Applic (Number,Kind,Date): EP 83106817 A 830712  
 Designated States: (National) AT; BE; CH; DE; FR; GB; IT; LI; LU; NL; SE  
 IPC: \* C07C-103/52; A61K-031/435; C07D-453/06  
 Language of Document: German

**European Patent Office (EP) - Legal Status**

Number	Type	Date	Code	Text	
EP 105102	P	820720	EP AA	PRIORITY (PATENT APPLICATION) DE 3227055 A 820720	(PRIORITAET (PATENTANMELDUNG))
EP 105102	P	830712	EP AE	EP-APPLICATION EP 83106817 A 830712	(EUROPAEISCHE ANMELDUNG)
EP 105102	P	840411	EP AK	DESIGNATED CONTRACTING STATES AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE	(BENANNTE VERTRAGSSTAATEN)
EP 105102	P	840411	EP A1	PUBLICATION OF APPLICATION WITH SEARCH REPORT	(VEROEFFENTLICHUNG DER ANMELDUNG MIT RECHERCHENBERICHT)
EP 105102	P	841128	EP 17P	REQUEST FOR EXAMINATION FILED 840919	(PRUEFUNGSANTRAG GESTELLT)
EP 105102	P	850529	EP 18W	WITHDRAWN 850313	(ZURUECKGENOMMEN)

**Spain (ES)**

Patent (Number,Kind,Date): ES 524214 A1 840501  
 PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO 2-AZA-BICICLO(2.2.2)OCTAN-3-CARBOXILICO (Spanish)



Patent Assignee: HOECHST AG (DE)  
Priority (Number,Kind,Date): DE 3227055 A 820720  
Applic (Number,Kind,Date): ES 524214 A 830718  
IPC: \* C07D-453/06; A61K-031/435; A61K-045/06  
Language of Document: Spanish  
Patent (Number,Kind,Date): ES 524215 A1 840501  
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO  
2-AZA-BICICLO(2.2.2)OCTAN-3-CARBOXILICO (Spanish)  
Patent Assignee: HOECHST AG (DE)  
Priority (Number,Kind,Date): DE 3227055 A 820720  
Applic (Number,Kind,Date): ES 524215 A 830718  
IPC: \* C07D-453/06; A61K-031/435; A61K-045/06  
Language of Document: Spanish  
Patent (Number,Kind,Date): ES 8404351 A1 840716  
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO  
2-AZA-BICICLO(2.2.2)OCTAN-3-CARBOXILICO (Spanish)  
Patent Assignee: HOECHST AG (DE)  
Priority (Number,Kind,Date): DE 3227055 A 820720  
Applic (Number,Kind,Date): ES 524214 A 830718  
IPC: \* C07D-453/06; A61K-031/435; A61K-045/06  
Language of Document: Spanish  
Patent (Number,Kind,Date): ES 8404352 A1 840716  
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO  
2-AZA-BICICLO(2.2.2)OCTAN-3-CARBOXILICO (Spanish)  
Patent Assignee: HOECHST AG (DE)  
Priority (Number,Kind,Date): DE 3227055 A 820720  
Applic (Number,Kind,Date): ES 524215 A 830718  
IPC: \* C07D-453/06; A61K-031/435; A61K-045/06  
Language of Document: Spanish  
Patent (Number,Kind,Date): ES 524214 A5 840528  
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO  
2-AZA-BICICLO(2.2.2)OCTAN-3-CARBOXILICO (Spanish)  
Patent Assignee: HOECHST AG (DE)  
Priority (Number,Kind,Date): DE 3227055 A 820720  
Applic (Number,Kind,Date): ES 524214 A 830718  
IPC: \* C07D-453/06; A61K-031/435; A61K-045/06  
Language of Document: Spanish  
Patent (Number,Kind,Date): ES 524215 A5 840528  
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO  
2-AZA-BICICLO(2.2.2)OCTAN-3-CARBOXILICO (Spanish)  
Patent Assignee: HOECHST AG (DE)  
Priority (Number,Kind,Date): DE 3227055 A 820720  
Applic (Number,Kind,Date): ES 524215 A 830718  
IPC: \* C07D-453/06; A61K-031/435; A61K-045/06  
Language of Document: Spanish

**Finland (FI)**

Patent (Number,Kind,Date): FI 8302602 A 840121  
NYA 2-AZA-BICYKLO/2,2,2/OKTAN-3-KARBONSYRADERIVAT, FOERFARANDE FOER  
DERAS FRAMSTAELLNING, DESSA INNEHAOLLANDE AEMNEN OCH DERAS  
ANVAENDNING, SAMT AZA-BICYKLO/2,2,2/OKTAN-3-KARBONSYRA SAOSOM  
MELLANPRODUKT OCH FOERFARANDEN FOER DERAS FRAMSTAELLNING (Swedish)  
Patent Assignee: HOECHST AG (DE)  
Author (Inventor): HENNING RAINER (DE); URBACH HANSJOERG (DE); BECKER  
REINHARD (DE)  
Priority (Number,Kind,Date): DE 3227055 A 820720  
Applic (Number,Kind,Date): FI 832602 A 830718

IPC: \* C07D

Language of Document: Finnish; Swedish

Patent (Number,Kind,Date): FI 8302602 A0 830718

NYA 2-AZA-BICYKLO/2,2,2/OKTAN-3-KARBONSYRADERIVAT, FOERFARANDE FOER DERAS FRAMSTAELLNING, DESSA INNEHAOLLANDE AEMNEN OCH DERAS ANVAENDNING, SAMTAZA-BICYCLO/2,2,2/OKTAN-3-KARBONSYRA SAOSOM MELLANPRODUKT OCH FOERFARANDENFOER DERAS FRAMSTAELLNING (Swedish)

Patent Assignee: HOECHST AG (DE)

Author (Inventor): HENNING RAINER (DE); URBACH HANSJOERG (DE); BECKER REINHARD (DE)

Priority (Number,Kind,Date): DE 3227055 A 820720

Applic (Number,Kind,Date): FI 832602 A 830718

IPC: \* C07D

Language of Document: Finnish; Swedish

#### Greece (GR)

Patent (Number,Kind,Date): GR 78901 A 841002

Patent Assignee: HOECHST AG

Author (Inventor): DR RAINER HENNING; DR HANSJORG URBACH; DR REINHARD BECKER

Priority (Number,Kind,Date): DE 3227055 A 820720

Applic (Number,Kind,Date): GR 71956 A 830718

CA Abstract No: \* 100(25)210436F

Derwent WPI Acc No: \* C 84-024454

Language of Document: Greek

#### Israel (IL)

Patent (Number,Kind,Date): IL 69271 A0 831130

NEW DERIVATIVES OF 2-AZABICYCLO(2,2,2)OCTANE-3-CARBOXYLIC ACID, PROCESS FOR THEIR PREPARATION, AGENTS CONTAINING THESE DERIVATIVES AND THE USE THEREOF, AND OF 2-AZABICYCLO(2,2,2)OCTANE-3-CARBOXYLIC ACID, AS AN INTERMEDIATE STAGE AND PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF (English)

Patent Assignee: HOECHST AG

Priority (Number,Kind,Date): DE 3227055 A 820720

Applic (Number,Kind,Date): IL 69271 A 830719

IPC: \* C07D

Language of Document: English

#### Japan (JP)

Patent (Number,Kind,Date): JP 59029686 A2 840216

NOVEL DERIVATIVES OF 2-AZABICYCLO(2,2,2)OCTANE-3-CARBONIC ACID AND MANUFACTURE (English)

Patent Assignee: HOECHST AG

Author (Inventor): RAINERU HENINGU; HANSUIERUKU URUBATSUHA; RAINHARUTO BETSUKAA

Priority (Number,Kind,Date): DE 3227055 A 820720

Applic (Number,Kind,Date): JP 83130391 A 830719

IPC: \* C07D-453/06; A61K-031/435

Language of Document: Japanese

#### Norway (NO)

Patent (Number,Kind,Date): NO 8302648 A 840123

NYE DERIVATER AV 2-AZA-BICYCLO(2,2,2)OKTAN-3-KARBONSYRE, FREMGANGSMAATE TIL DERES FREMSTILLING, MIDDEL INNEHOLDENDE DETTE OG DERES ANVENDELSE SAMT 2-AZA-BICYCLO(2,2,2)OKTAN-3-KARBONSYRE SOM MELLOMSTOFF OG FREMG. TIL DERES FREMST (Numberrwegian)

Patent Assignee: HOECHST AG (DE)

Author (Inventor): HENNING RAINER; URBACH HANSJOERG; BECKER REINHARD  
Priority (Number,Kind,Date): DE 3227055 A 820720  
Applic (Number,Kind,Date): NO 832648 A 830720  
IPC: \* C07D  
Language of Document: Norwegian

**Portugal (PT)**

Patent (Number,Kind,Date): PT 77058 A 830801  
NEUE DERIVATE DER 2-AZA-BICYCLO <2.2.2> OCTAN-3-CARBONSAEURE VERFAHREN  
ZU IHRER HERSTELLUNG DIESE ENTHALTENDE MITTEL UND DEREN VERWENDUNG  
SOWIE 2-AZA-BICYCLO <2.2.2> OCTAN-3-CARBONSAEURE ALS ZWISCHENSTUFE UND  
VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG (English; French; German; Portugese)

Patent Assignee: HOECHST AG (DE)  
Priority (Number,Kind,Date): DE 3227055 A 820720  
Applic (Number,Kind,Date): PT 77058 A 830719  
IPC: \* C07D; A61K

Language of Document: Portugese

Patent (Number,Kind,Date): PT 77058 B 860226  
NEUE DERIVATE DER 2-AZA-BICYCLO <2.2.2> OCTAN-3-CARBONSAEURE VERFAHREN  
ZU IHRER HERSTELLUNG DIESE ENTHALTENDE MITTEL UND DEREN VERWENDUNG  
SOWIE 2-AZA-BICYCLO <2.2.2> OCTAN-3-CARBONSAEURE ALS ZWISCHENSTUFE UND  
VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG (English; French; German; Portugese)

Patent Assignee: HOECHST AG (DE)  
Priority (Number,Kind,Date): DE 3227055 A 820720  
Applic (Number,Kind,Date): PT 77058 A 830719  
IPC: \* C07D-471/08; A61K-031/435; C07D-471/08; C07D-221-00  
Language of Document: Portugese

**South Africa (ZA)**

Patent (Number,Kind,Date): ZA 8305237 A 840328  
NEW DERIVATIVES OF 2-AZABICYCLO(2.2.2)OCTANE-3-CARBOXYLIC ACID,A PROCESS  
FOR THEIR PREPARATION,AGENTS CONTAINING THESE DERIVATIVES AND THE USE  
THEREOF,AND OF 2-AZABICYCLO(2.2.2)OCTANE-3-CARBOXYLIC ACID,AS AN  
INTERMEDIATE STAGE AND A PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF (English)

Patent Assignee: HOECHST AG  
Author (Inventor): HENNING RAINER; URBACH HANSJOERG; BECKER REINHARD  
Priority (Number,Kind,Date): DE 3227055 A 820720  
Applic (Number,Kind,Date): ZA 835237 A 830719  
IPC: \* C07D; A61K  
CA Abstract No: \* 100(25)210436F  
Derwent WPI Acc No: \* C 84-024454  
Language of Document: English

**INPADOC/Family and Legal Status**

© 2000 European Patent Office. All rights reserved.  
Dialog® File Number 345 Accession Number 4967415

AN pages

Powered by  DIALOG**2-Aminoacyl-2-azabicyclooctane-3-carboxylic acid derivs. - useful as hypotensives****Patent Assignee:** HOECHST AG**Inventors:** BECKER R D; HENNING R; URBACH H D**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Typ
DE 3227055	A	19840126	DE 3227055	A	19820720	198405	B
AU 8316993	A	19840126				198411	
JP 59029686	A	19840216	JP 83130391	A	19830719	198413	
NO 8302648	A	19840213				198413	
EP 105102	A	19840411	EP 83106817	A	19830712	198416	
DK 8303330	A	19840312				198417	
ZA 8305237	A	19840217	ZA 835237	A	19830719	198418	
FI 8302602	A	19840330				198420	
HU 32379	T	19840730				198435	
PT 77058	A	19840824				198437	
ES 8404351	A	19840716				198438	
ES 8404352	A	19840716				198438	

**Priority Applications (Number Kind Date):** DE 3227055 A ( 19820720)**Cited Patents:** EP 46953 ; EP 51020**Patent Details**

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
DE 3227055	A		36		
EP 105102	A	G			
Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE					

**Abstract:**

DE 3227055 A

Cyclooctane derivs. of formula (I) and their salts are new:

(where n= 0 or 1; R is H, 1-6C alkyl or 7-9C aralkyl; R1 is (a) H, (b) 1-6C alkyl opt. substd. by NH<sub>2</sub>, 1-4C acylamino or benzoylamino, (c) 2-6C alkenyl, 5-9C cycloalkyl, 5-9C cycloalkenyl or (5-7C)cycloalkyl(1-4C)alkyl, (d) aryl, partially hydrogenated aryl, aryl(1-4C)alkyl or aroylmethyl

opt. ring-substd. by 1-4C alkyl, 1-2C alkoxy or halogen, (e) a 5-to 7-membered monocyclic or 8-to 10-membered bicyclic heterocyclic gp. contg. 1 or 2 ring S or O atoms and/or 1-4 ring N atoms, or (f) a side chain of a naturally occurring amino acid; R<sub>2</sub> is H, 1-6C alkyl, 2-6C alkenyl or aryl(1-4C)alkyl; Y is H or OH and Z is H, or Y+Z is oxo; X is (a) 1-6C alkyl, 2-6C alkenyl, 5-9C cycloalkyl or aryl opt. mono-, di- or tri-substd. by 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, OH, halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, mono- or di(1-4C alkyl)amino or methylenedioxy, provided that no OH, NH<sub>2</sub> or alkylamino gps. are adjacent to an olefinic double bond, or (b) 3-indolyl).

(I) are angiotensin-converting enzyme inhibitors useful as hypotensives.

O/O

Derwent World Patents Index

© 1999 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 3878916